

再審査報告書

平成 23 年 7 月 8 日

医薬品医療機器総合機構

販売名 ^{注1}	① エピビル錠 150 ② エピビル錠 300
有効成分名	ラミブジン
申請者名 ^{注2}	ヴィーブヘルスケア株式会社
承認の 効能・効果	下記疾患における他の抗 HIV 薬との併用療法 HIV 感染症
承認の 用法・用量 ^{注3}	通常、成人には他の抗 HIV 薬と併用して、ラミブジンとして 1 日量 300mg を 1 日 1 回又は 2 回 (150mg×2) に分けて経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。
承認年月日	① 平成 9 年 2 月 14 日 ② 平成 15 年 9 月 29 日
再審査期間	① 10 年 ② ①の残余期間 (平成 15 年 9 月 29 日から平成 19 年 2 月 13 日まで)
備考	注 ¹ 剤型追加に係る承認事項一部変更承認申請がなされ、エピビル錠 300 が承認され、当該承認に伴うエピビル錠の販売名の変更 (エピビル錠からエピビル錠 150 に変更) が承認された (平成 15 年 9 月 29 日)。また、エピビル錠 150 の販売名変更が承認され、エピビル錠の承認整理が行われた (平成 15 年 10 月 27 日)。 注 ² エピビル錠 150, 同錠 300 は、グラクソ・スミスクライン株式会社からヴィーブヘルスケア株式会社に承継された (平成 22 年 9 月 1 日)。 注 ³ 用法追加に係る承認事項一部変更承認申請がなされ、用法・用量の 1 日 1 回用法が承認された (平成 15 年 9 月 29 日)。

1. 製造販売後調査全般について

使用成績調査として、承認条件^{注4}及び指導事項^{注5}に基づき、エピビル錠 (平成 15 年 10 月 27 日に「エピビル錠 150」に販売名変更) の未知の副作用、医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握、安全性及び有効性等に影響を与えられようとする要因を把握することを目的として、本剤が投与された全症例を対象とし、本剤の販売開始 (平成 9 年 2 月 17 日) 直後から、日本ウエルカム社 (現グラクソ・スミスクライン株式会社) によって全例調査方式による調査が実施された。平成 9 年 8 月からは、調査の効率化を考え、HIV 感染症治療薬 (HIV Related Drugs、以下「HRD」という) 開発会社共通の調査票を用いた調査方法に変更された。その後、厚生労働省とも協議し、より調査の質を高め、調査担当医師の負担軽減及び効率的な調査を実施するために、平成 12 年 4 月からは、HIV 感染症治療の経験豊富な医師が在籍し、かつ HIV 感染症患者数が多い 31 施設に限定して調査を実施する方法に変更された。その後 1 日 1 回服用の際の錠数を 1 錠とするためにエピビル錠 300 を新たに申請し、同時に既存品のエピビル錠はエピビル錠 150 に販売名の変更が平成 15 年 9 月 29 日に承認され、エピビル錠は平成 15 年 10 月 27 日に承認整理された。また、初回承認時に付せられた承認条件の一部及び指導事項^{注5}は平成 11 年 1 月エイズ医薬品調査会及び平成 15 年の用法・用量一部変更の承認取得時に削除された。エピビル錠 300 の承認時に、小児における投与回数と投与量の変更予定としていたことから、新たに指導事項^{注6}が付せ

られた。エピビル錠 150、同錠 300（以下「本剤」という。）の使用成績調査は、再審査期間満了日（平成 19 年 2 月 13 日）まで実施された。その結果、国内 303 施設から 3,217 例の症例が収集された。

特定使用成績調査として、本剤の妊産婦及び出生児への影響の有無を確認することを目的とした調査が、HRD 開発会社共通の調査票を用いて、本剤が投与され調査協力が得られた症例を対象とし、本剤の販売開始日（平成 9 年 2 月 17 日）から再審査期間満了日（平成 19 年 2 月 13 日）までの間に実施され、16 施設より妊産婦 49 例、出生児 46 例（二卵性双生児 1 組を含む）の症例が収集された。

注⁴ 承認条件:

- 1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際に速やかに報告を行うこと。
- 2) 実施中の臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的に 3 カ月に 1 回程度を目途に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。（用法・用量一部変更の承認取得時に削除）
- 3) 今後、再審査期間終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療に当たっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得よう医師に対して要請すること。（用法・用量一部変更の承認取得時に削除）

注⁵ 指導事項:

- 1) 現在、進行中の臨床試験については、プロトコル違反が生じないように、よく吟味して症例登録を行うこと。
- 2) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の副作用を防止するために必要な情報であり、可能な限り収集すること。なお、体内動態に関する情報については有害事象が発生した際の情報のみならず、その比較対照となる情報もまた必要な点に十分留意すること。
- 3) 市販後実施される臨床試験、及び市販後の調査においては、以下のことに留意すること。
 - ① 本薬は、動物実験において血液障害が見られており、その作用機序については、赤血球の成熟及び血流への放出に関わる部分に障害が生じるためと考察されているが、その詳細については必ずしも明らかになっていない。さらにジドブジン単独でも長期投与によって血液学的検査値異常がみられていることに鑑み、臨床試験において、引き続き血球系への影響に注意をはらい観察を続けること。
 - ② ニューロパシー、頭痛といった副作用については、国内の臨床試験においても十分に観察し、このような副作用が発現した場合には本剤との因果関係について考察の上、報告すること。
 - ③ 国内の臨床試験における薬物血中濃度測定については、結果がまとまり次第提出すること。
 - ④ 本剤を小児に投与した際に見られる肺炎については、その成因あるいは誘因は十分に解明されていない。今後もそれらについて解明する様努力すること。
 - ⑤ 血友病患者において見られる特徴的な副作用の有無について十分に検討すること。特に出血性素因に関する検査については、何例かの血友病患者の症例について、本剤の服用前後の変動の有無を経時的に検討すること。極めて近い将来、本剤は、突発性出血例が報告されている HIV プロテアーゼ阻害剤と併用される可能性を有している。そのため、併用薬による有害事象を識別するのに必要な情報を予め収集する必要があることをも被験者に十分説明の上、検査を実施すること。
 - ⑥ 腎機能が低下している患者、あるいは肝機能が低下している患者における本剤の適正投与と有害事象発生時の対応法についても、必ずしも十分に検討しているとは言い難い。今後慎重に検討を加えること。
 - ⑦ 本剤のヒトへの経口投与時のデータにおいて、12.0mg/kg/日以上以上の投与では CD4 リンパ球数の増減が不定となっており、その理由については究明されていない。今後検討を進めること。
 - ⑧ 本剤の用法・用量については、「通常、成人にはジドブジンに併用してラミブジンとして 1 回 150mg を 1 日 2 回投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。」とされているが、本剤を成人に 8mg/kg/日より多く投与した場合（1 日 300mg 投与の場合、体重 37.5kg 以下）の有効性および安全性についての検討は十分とは考えられない。小児の場合には、年齢、体重、症状により適宜増減して

使用することになるが、本剤の小児用量については、別途、早急に検討する必要がある。

- ⑨ 本剤の臨床効果を評価するにあたっては CD4 リンパ球数と HIV-RNA 量の増減を指標とする他、HIV 感染症における臨床症状の進展を追跡することが重要であり、CDC の分類に従って層別し、疾病の進行状況についても十分に解析すること。
- 4) 本剤が針刺し事故等における HIV 感染の防止、あるいは、HIV 感染者の発症防止に効果のある薬剤か否かも今後検討が必要な分野と考えられ、この点についても検討を加えること。

注⁶ 指導事項:

- 1) 現在、海外において実施中の小児を対象とした 8mg/kg 1 日 1 回投与と 4mg/kg 1 日 2 回投与の薬物動態比較試験については、結果がまとまり次第、報告すること。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

安全性については、収集された 3,217 例から、初診日以降来院のない症例 4 例、有害事象再調査不能症例 2 例、本剤未投与症例 1 例の計 6 例（重複症例を含む）を除外した 3,211 例が解析対象とされた。副作用発現症例率（以下「副作用発現率」という。）は 42.7 % (1,372/3,211 例) であり、12 歳以上の HIV 感染者 42 例を対象とした国内臨床試験の副作用発現率 71.4 % (30/42 例) と比較して高くなる傾向は認められなかった。本調査において発現した器官別大分類別における主な副作用及び副作用発現率は、臨床検査 15.0 % (480/3,211 例)、代謝及び栄養障害 14.8 % (475/3,211 例)、胃腸障害 11.5 % (370/3,211 例)、肝胆道系障害 8.3 % (266/3,211 例) で、発現した主な副作用は、高脂血症 247 件、下痢 194 件、貧血 158 件、肝機能異常 135 件、悪心、血中トリグリセリド増加各 130 件であった。なお、安全性解析対象除外例 6 例に副作用は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景因子について、使用理由（HIV 感染症、その他）、性別、妊娠の有無（女性のみ）、年齢、入院・外来区分、人種（日本人、その他）、HIV 感染症治療歴の有無、罹病期間、アレルギーの有無、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、血友病の有無、平均 1 日投与量、1 日投与回数、併用薬剤の有無、抗 HIV 薬併用薬剤数、米国疾病管理センター（Centers for Disease Control and Prevention : CDC）分類（成人：カテゴリー A、B、C、不明、小児：P-0、P-1、P-2、不明）、併用療法の有無、総投与日数（累積）及び総投与量（累積）の計 21 項目が検討された。その結果、使用理由、人種、アレルギーの有無、合併症の有無、平均 1 日投与量、1 日投与回数、併用薬剤の有無、抗 HIV 薬併用薬剤数、併用療法の有無における解析で副作用発現率に有意差が認められた。これらの要因について、申請者は以下のように説明した。

使用理由については、「HIV 感染症」症例の副作用発現率 43.4% (1,365/3,143 例) が、「その他（B 型肝炎、B 型慢性肝炎、HBV 感染が計 56 例、針刺し事故などによる予防投与が 10 例など）」の症例の副作用発現率 10.3 % (7/68 例) に比して高かった。「その他」の症例は「HIV 感染症」症例とは患者背景が大きく異なり、本剤の 1 日投与量が「HIV 感染症」症例より低用量（平均 1 日投与量 170.1 mg）であるため、副作用発現率に差がみられたものと考えられた。

人種については、「日本人」の副作用発現率 43.5 % (1,273/2,930 例) が、「その他」の人種の 35.0 % (98/280 例) に比して高かったが、既往歴、アレルギー、合併症、肝障害及び抗 HIV 薬併用の交絡因子が多く、複数の交絡因子が相互に影響し、統合した差が人種差として検出されていることが推察され、これらの因子による影響との判別は困難であり、原因については不明である。「日本人」症例の主な副作用は、高脂血症 235 件、下痢 185 件、貧血 140 件、肝機能異常 128 件、血中トリグリセリド増加 124 件で、「その他」の人種の主な副作用は、貧血 17 件、高脂血症 12 件、肝障害 10 件、下痢 9 件、悪心 8 件であり、いずれの人種においても副作用の種類に特別な傾向はなかった。

アレルギーの有無については、「有」症例の副作用発現率 51.7 % (366/708 例) が、「無」症例の 39.2 % (885/2,260 例) に比して高かったが、交絡因子が多く原因については不明である。しかし「有」症例の主な副作用は高脂血症 67 件、下痢 62 件、悪心 49 件、血中トリグリセリド増加 47 件、肝機能異常 42 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 39 件、発疹 26 件、貧血 24 件、高トリグリセリド血症、白血球数減少各 23 件であるのに対して、「無」症例では高脂血症 155 件、貧血 123 件、下痢 117 件、肝機能異常 84 件、悪心 74 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中トリグリセリド増加各 66 件、高トリグリセリド血症 63 件、肝障害 62 件、高尿酸血症 53 件、白血球数減少 40 件、血中乳酸脱水素酵素増加 38 件、発疹 37 件であり、副作用の種類に特別な傾向の相違はなかった。

合併症の有無については、「有」症例の副作用発現率 44.7 % (1,034/2,311 例) が、「無」症例の 37.6 % (338/899 例) に比して高かった。合併症「有」症例のうち、腎機能障害、肝機能障害及び血友病の有無別に副作用発現率を検討したところ、腎機能障害の有無別及び血友病の有無別では副作用発現率に有意差は認められなかったが、肝機能障害においては「有」症例の副作用発現率 46.3% (420/908 例) が「無」症例の 41.4% (952/2,302 例) に比して高かった。肝機能障害「有」症例でみられた主な副作用は肝機能異常 71 件、下痢 62 件、高脂血症 59 件であり、肝機能障害「無」症例の主な副作用は、高脂血症 188 件、下痢 132 件、貧血 119 件であったことから、肝機能障害患者に肝機能異常が多く発現する傾向がみられたが、肝機能異常以外の副作用は、高脂血症が「有」症例で 6.5%、「無」症例で 8.2 %、下痢が「有」症例で 6.8 %、「無」症例で 5.7 %であり、副作用プロファイルに差は認められなかった。

平均 1 日投与量別の副作用発現率は、「<300 mg」症例で 29.2 % (31/106 例)、「300 mg」症例で 43.3 % (1,338/3,092 例)、「300 mg<」症例で 33.3 % (3/9 例) であり、「<300 mg」症例で副作用発現率が低かった。その要因としては、「<300 mg」には B 型肝炎や HIV 感染症の予防投与などの承認効能・効果以外の疾患に対して本剤を使用した症例が含まれており、患者背景が異なるために、副作用発現率に差が生じたものと考えられた。

1 日投与回数 (1 日投与量 300 mg の場合) については、2 回/日 (150 mg \times 2) 投与症例の副作用発現率 35.6 % (403/1,132 例) は、1 回/日 (300 mg \times 1) 投与症例の 26.2 % (76/290 例) に比して高かった。副作用発現率に差がみられたのは、1 回/日投与症例の収集例数が少な

く、また 2 回/日投与症例における抗 HIV 薬を 4 剤以上併用している割合 13.5 % (153/1,132 例) が 1 回/日投与症例の 8.3 % (24/290 例) に比べて高いことから、抗 HIV 併用薬剤数の違いのために、副作用発現率に差が生じたものと考えられた。

併用薬剤の有無においては、「有」症例の副作用発現率 43.1 % (1,371/3,179 例) が、「無」症例の 3.1 % (1/32 例) に比して高かった。「無」症例では 32 例中 31 例が HIV 感染症以外の疾患 (B 型肝炎、B 型慢性肝炎及び HBV 感染計 30 例、劇症肝炎 1 例) に本剤が使用されていたことから、患者背景の違いや本剤の平均 1 日投与量が「HIV 感染症」症例より低用量 (平均 1 日投与量 170.12 mg) であることが影響し、副作用発現率に差がみられたものと考えられた。

抗 HIV 薬併用薬剤数別の副作用発現率は、「併用なし」5.0% (3/60 例)、「1 剤」25.3 % (45/178 例)、「2 剤」37.2 % (512/1,377 例)、「3 剤」43.6 % (328/752 例) 及び「4 剤 ≤」57.4 % (484/844 例) であり、抗 HIV 薬の併用薬剤数が増えると副作用発現率も増加する傾向を示していることから、多剤併用療法が、副作用発現率に影響したと考えられた。

併用療法の有無においては、「有」症例の副作用発現率 61.1 % (173/283 例) が、「無」症例の 41.0 % (1,199/2,927 例) に比べて高かった。「有」症例に発現した主な副作用は、貧血 52 件、高脂血症 36 件、下痢 25 件、白血球数減少 21 件、血中トリグリセリド増加 20 件であり、主な併用療法は、輸血 54 例、食事療法 50 例、手術 46 例、放射線療法 18 例、リハビリテーション 8 例であった。併用療法の中には合併症の治療のために処置として実施されているものも含まれおり、このことが副作用発現率に影響していると考えられた。

以上より、申請者は、製造販売後の本剤の安全性に関し、特別な措置が必要となるような新たな問題は認められなかったと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、安全性について現時点で特段の対応は必要ないと判断した。

2-2 有効性

有効性については、安全性解析対象症例から効能・効果外 (適応外疾患 56 例 (B 型肝炎、B 型慢性肝炎、HBV 感染)、針刺し事故などによる予防投与 10 例等) 68 例、効能・効果外 (本剤単独投与症例) 3 例、判定不能症例 179 例等の計 181 例 (除外理由の重複有り) を除いた 3,030 例が解析対象とされた。有効性評価基準は設定されておらず、HIV-RNA コピー数 (以下「ウイルス量」という。)、CD4 陽性 T リンパ球数 (以下「CD4 リンパ球数」という。) の検査値の推移が観察され、ウイルス量の減少と CD4 リンパ球数の増加が有効性の指標とされた。

有効性解析対象症例 3,030 例において、投与期間が 60 日以上で、投与前及び投与後のウイルス量及び CD4 リンパ球数の記載があった 2,041 例 (以下「有効性 (検査値推移) 解析対象症例」という。) における本剤投与後 3 カ月毎のウイルス量及び CD4 リンパ球数の推移を表 1 に示す。ウイルス量は本剤投与開始 3 カ月後に著しい減少がみられ、その後も維持

されており CD4 リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。承認時までの国内臨床成績と大きな差は認められなかった。

ウイルス量 (log copies/mL)、CD4 リンパ球数(cells/mm³)の推移 (一部抜粋)

		0 カ月	3 カ月	6 カ月	12 カ月	24 カ月	36 カ月	48 カ月	60 カ月	72 カ月
ウイルス量 ^{注1)}	n	2,041	1,500	1,266	963	693	487	402	293	214
	mean	4.1	2.9	2.8	2.8	2.8	2.8	2.8	2.7	2.7
	S.D	1.1	0.6	0.6	0.5	0.5	0.6	0.5	0.3	0.4
CD4	n	2,239	1,671	1,393	1,074	769	534	441	321	240
	mean	234.0	301.5	321.9	368.6	445.5	482.6	495.5	521.1	531.5
	S.D	201.3	210.0	214.4	225.3	243.7	251.2	244.2	259.0	256.5

注1) ウイルス量の検出限界は 400 copies/mL

有効性に影響を及ぼす要因について検討するために、患者背景別（性別、年齢、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、血友病の有無、投与回数及び HIV 感染症治療歴の有無）に、ウイルス量及び CD4 リンパ球数の推移が検討された。

その結果、性別、合併症の有無、腎機能障害の有無、肝機能障害の有無、血友病の有無、投与回数及び HIV 感染症治療歴の有無にかかわらず、ウイルス量は本剤投与開始 3 カ月後に著しい減少を認め、CD4 リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。年齢については、小児は解析可能症例数が 5 例と少なく、数値の推移の検討は困難であったものの（詳細は「2-3 特別な背景を有する患者」の項を参照）、それ以外の背景要因については、指標となる数値の推移に差はみられず、製造販売後の本剤の有効性に関し、特別な措置が必要となるような新たな問題点は認められなかったと申請者は説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、有効性について現時点で特段の対応は必要ないと判断した。

2-3 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用患者）については、使用成績調査として収集された症例より抽出し、それぞれ安全性及び有効性について検討が行われた。なお、妊産婦及び出生児における安全性等については、別途特定使用成績調査が実施され検討されている（「3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要」の項参照）

小児（15 歳未満）：9 例収集され、うち 2 例 5 件の副作用が認められた。副作用発現率は 22.2 %（2/9 例）であり、成人（15～64 歳）の 42.8 %（1,339/3,130 例）に比し低かった。なお、小児の症例数が少なかったため、成人と小児との差異を特定できる情報は得られなかった。小児に認められた副作用 5 件は、貧血、インスリン依存性糖尿病、高脂血症、好中球数減少、血小板数減少各 1 件であり、重篤な副作用は 2 例 4 件（貧血、インスリン依存性糖尿病、高脂血症、血小板数減少各 1 件）であった。インスリン依存性糖尿病、高脂血症の転帰は未回復であったが、貧血、好中球数減少、血小板数減少の転帰は軽快又は回復

であった。一方、有効性については、有効性（検査値推移）解析対象が少ないため（ウイルス量は6例、CD4リンパ球数は5例）、ウイルス量及びCD4リンパ球数の推移を評価することは困難であった。

高齢者（65歳以上）：72例収集され、うち31例86件の副作用が認められ、副作用発現率は43.1%（31/72例）であり、成人（15～64歳）の42.8%（1,339/3,130例）と比較し有意な差はみられなかった。高齢者において発現した主な副作用は、高脂血症6件、末梢性ニューロパシー5件、貧血、下痢各4件、血中アミラーゼ増加、白血球数減少各3件、食欲不振、高コレステロール血症、感覚鈍麻、薬疹、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、赤血球数減少各2件であり、重篤な副作用は10例19件（貧血2件、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、うつ病、感覚鈍麻、急性心筋梗塞、急性心不全、胸痛、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中乳酸脱水素酵素増加、徐脈、心筋梗塞、腎機能障害、乳酸アシドーシス、脳出血、肺水腫、汎血球減少症、末梢性ニューロパシー各1件）であった。重篤な副作用発現症例の転帰は3例3件（末梢性ニューロパシー、腎機能障害、感覚鈍麻各1件）が未回復であり、2例4件（急性心不全、心筋梗塞、肺水腫、急性心筋梗塞各1件）が死亡であった。以上の重篤症例の事象以外の転帰は回復又は軽快であった。なお、転帰死亡症例の概要及び本剤と死亡の因果関係について申請者は以下のとおり説明している。

急性心不全、心筋梗塞及び肺水腫の症例は、70歳代の男性で、狭心症、心筋梗塞、末梢神経障害、脊柱管狭窄を合併するHIV感染症に対し、本剤を含む多数の抗HIV薬が投与された患者であった。本剤の投与開始から約2年後に急性心筋梗塞を発現し、ステント挿入により経過は良好であったが、急性心筋梗塞が発現して8日後に呼吸困難が出現し、急性左心不全、肺水腫のため死亡した。本症例は高齢者であったこと、狭心症、心筋梗塞、末梢神経障害、脊柱管狭窄を合併していたこと、多剤を併用していたことから、事象発現と本剤との関連性を特定することは困難と考えられた。

急性心筋梗塞の症例は60歳代の男性で、高血圧、腎障害を伴うHIV感染症に対して、本剤及びその他2種類の抗HIV薬を投与開始した35日後に急性心筋梗塞が発現し死亡した症例である。高血圧、糖尿病を合併する患者であり、これらが急性心筋梗塞の発現に関与した可能性が考えられた。

また、ウイルス量は有効性（検査値推移）解析対象症例41例において、本剤投与開始3カ月後に著しい減少を認め、その後も維持されており、CD4リンパ球数は有効性（検査値推移）解析対象症例44例において、本剤投与後に増加傾向を示し、成人と同様の傾向を示した。

妊産婦：50例収集され、うち24例68件の副作用を認めた。副作用発現率は48.0%（24/50例）であった。主な副作用は貧血12件、高脂血症6件、下痢5件、肝障害4件、ヘモグロビン減少、血中トリグリセリド増加、高コレステロール血症、脂肪組織萎縮症各3件、悪心、発熱、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフ

ェラーゼ増加各 2 件であった。これらの副作用の転帰は 9 例 15 件（脂肪組織委縮症、貧血各 3 件、血中トリグリセリド増加 2 件、ヘモグロビン減少、感覚麻痺、好中球減少症、高トリグリセリド血症、高脂血症、体重減少、白血球数減少各 1 件）が未回復で、2 例 2 件（脱毛症、肝障害）が転帰不明であった。重篤な副作用は 3 例 3 件（自然流産、子宮内胎児死亡、好中球減少症各 1 件）であった。また、胎児死亡 2 例の症例概要は以下のとおりである。なお、それ以外の事象は回復又は軽快であった。

子宮内胎児死亡の症例は、20 歳代でアレルギー性鼻炎及び非 A 非 B 肝炎を合併する HIV 感染患者であり、HIV 感染症の治療のため本剤、ジドブジン及びネルフィナビルメシル酸塩の投与を開始した。本剤投与開始約 10 カ月後に妊娠が判明した。本剤投与開始約 11 カ月後に両手指のしびれが発現したため、カルバマゼピン、ロキソプロフェンナトリウム水和物、リン酸チアミンジスルフィド・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミンによる治療を開始した。治療開始 2 カ月後（妊娠 32 週目）に胎児死亡が確認された。両手指のしびれは未回復のままであった。調査担当医師は、本剤、ジドブジン及びネルフィナビルメシル酸塩の各医薬品、ならびに HIV 感染症との関連は否定できないとしている。

自然流産の症例は、30 歳代で HIV 感染症の治療のために本剤（300 mg/日）、ジドブジン及びネルフィナビルメシル酸塩を妊娠前より投与された患者であり、妊娠 10 週で子宮内胎児死亡のため子宮内容除去術が行われた。調査担当医師は、原因については不明としている。なお、本症例は特定使用成績調査の調査期間中に 3 回妊娠し、子宮内胎児死亡は 2 回目の妊娠であった。初回妊娠時は妊娠 36 週に帝王切開で出産した。出生児は体重 2,136 g で生まれたが、生後 1 カ月目には 3,448 g まで体重は増加した。3 回目の妊娠時は妊娠 36 週に帝王切開で 2,548 g の児を出産している。

また、有効性（検査値推移）解析対象症例はなく有効性は評価されていない。（詳細は「3. 特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）の概要」の項を参照）

腎機能障害を有する患者：収集された 86 例のうち 42 例 109 件に副作用が認められ、副作用発現率は 48.8%（42/86 例）であり、腎機能障害「無」症例の 42.6%（1,330/3,124 例）との間に有意差はなかった。腎機能障害「有」症例における主な副作用は、肝機能異常 9 件、貧血、高脂血症、白血球数減少各 4 件、下痢、血中尿酸増加、尿中血陽性、尿中蛋白陽性、肝障害各 3 件、汎血球減少症、食欲不振、高トリグリセリド血症、浮動性めまい、感覚鈍麻、肝細胞障害、発疹、血中トリグリセリド増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、腎機能障害、血中ビリルビン増加、好中球減少症、高血圧、血小板数減少、末梢性ニューロパシー各 2 件であり、このうち、重篤な副作用は 11 例 16 件（白血球数減少 3 件、血小板数減少 2 件、肝障害、急性心筋梗塞、急性腎不全、胸部 X 線異常、高血糖、高脂血症、腎機能障害、乳酸アシドーシス、汎血球減少症、痙攣、膝炎各 1 件）であり、これら重篤な副作用の転帰は、5 例 5 件（高血糖、急性腎不全、高脂血症、腎機能障害、胸部 X 線異常各 1 件）が未回復であり、1 例 1 件（急性心筋梗塞）は死亡であった。以上の重篤症例以外の事象の転帰は回復又は軽快であった。腎機能障害「無」症例の主な副作用の種

類は、「有」症例と類似していた。なお、腎機能障害を有する死亡症例については、「2-3 特別な背景を有する患者」の高齢者の項参照。

また、ウイルス量は腎機能障害「有」症例の有効性（検査値推移）解析対象症例 44 例及び「無」症例の 1,997 例いずれにおいても、本剤投与開始 3 カ月後に著しい減少を認め、その後も維持されていた。CD4 リンパ球数は「有」症例の有効性（検査値推移）解析対象症例 51 例及び「無」症例の 2,187 例いずれにおいても、本剤投与後に増加傾向を示した。

肝機能障害を有する患者: 収集された 908 例のうち、420 例 1,216 件の副作用が認められ、副作用発現率は 46.3 % (420/908 例) であり、肝機能障害「無」症例の副作用発現率 41.4 % (952/2,302 例) に比して有意に高かった（詳細は「2-1 安全性」の項を参照）。肝機能障害を有する患者に肝機能異常が多く発現する傾向がみられたが、申請者は、現行の添付文書の「重要な基本的注意」の項で、「・・・特に、肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。」旨を記載しており、肝機能障害を有する患者に対して、新たな注意喚起を追記する必要性はないと説明した。また、有効性については、肝機能障害「有」症例の有効性（検査値推移）解析対象症例の 563 例及び「無」症例の 1,487 例いずれにおいても、ウイルス量は本剤投与開始 3 カ月後に著しい減少を認め、その後も維持されており、CD4 リンパ球数は本剤投与後に増加傾向を示した。

長期使用患者: 副作用発現症例 1,372 例のうち 366 日以降まで本剤が投与された 3,131 件の副作用について、本剤投与期間別の副作用の発現状況が検討された。本剤投与期間別の副作用発現率は、投与開始 28 日以内では 21.4 % (671/3,131 例)、投与開始 365 日以内では 57.3 % (1,793/3,131 例)、投与開始 366 日以降では 42.7 % (1,338/3,131 例) に認められた。主な副作用は投与開始 28 日以内では、下痢 69 件、悪心 61 件、発疹 49 件、高脂血症 33 件、貧血 28 件であり、投与開始 365 日を超えてから多く発現した副作用は、高脂血症 116 件、血中トリグリセリド増加 70 件、肝機能異常 65 件、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 53 件、高トリグリセリド血症 47 件、高尿酸血症 42 件であった。本剤投与初期（投与開始 28 日以内）には胃腸障害、皮膚及び皮下組織障害の副作用が多く発現し、長期投与時（投与開始 366 日以降）では肝胆道系障害、代謝及び栄養障害の副作用が発現する傾向がみられた。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、特別な背景を有する患者において、現時点での対応が必要な問題はないと判断した。

2-4 重点調査項目

承認までに、エイズ医薬品調査会の調査報告書の指導事項に基づき、(1) 血液障害の発現状況¹、(2) ニューロパシー、頭痛の発現状況²、(3) 膵炎の発現状況³、(4) 血友病を合併した患者における特徴的な副作用発現状況⁴、(4) 他の抗HIV治療薬及び腎尿管分泌阻害剤との相互作用^{4,5}、(5) エピビル錠が針刺し事故時等におけるHIV感染の防止に使用された場合の効果について⁶、の計5項目が重点調査項目として設定された。各項目の調査の結果について、申請者は以下のように説明した。

(1) 血液障害の発現状況

本剤は、動物実験において血液障害が認められ、さらに、ジドブジン単独でも長期投与によって血液学的検査値異常が認められていることから、血球系への影響について検討された。血液及びリンパ系障害の副作用発現は227例268件であった。主な副作用は貧血158件、大球性貧血27件、汎血球減少症20件、出血性素因11件、血小板減少症10件であった。うち重篤な副作用は84例102件（貧血60件、汎血球減少症15件、血小板減少症、白血球減少症各4件、好中球減少症、骨髓機能不全各3件等）であった。また、血液障害に関連する臨床検査値異常は99例123件（白血球数減少66件、血小板数減少33件、赤血球数減少11件、ヘモグロビン減少9件、顆粒球数減少4件等）であり、重篤な副作用は34例41件（白血球数減少25件、血小板数減少12件、顆粒球数減少3件、ヘモグロビン減少1件）であった。これら血液障害及びリンパ系障害、血液障害に関連する臨床検査値異常の292例391件のうち、使用上の注意から予測できない副作用は、28例28件（出血性素因11件、骨髓機能不全5件、溶血性貧血3件、鉄欠乏性貧血2件、好酸球増加症、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固、無顆粒球症、溶血、脾機能亢進各1件）であった。これらの事象の転帰は、4例4件（出血性素因2件、再生不良性貧血、播種性血管内凝固各1件）は未回復であり、それ以外の24例24件は回復又は軽快であった。未知の副作用が発現した症例の中には、調査担当医師が、主な副作用に血液障

¹3) ①本剤は、動物実験において血液障害が見られており、その作用機序については、赤血球の成熟及び血への放出に関わる部分に障害が生じるためと考察されているが、その詳細については必ずしも明らかになっていない。さらにジドブジン単独でも長期投与によって血液学的検査値異常がみられていることに鑑み、臨床試験において、引き続き血球系への影響に注意を払い観察を続けること。

²3) ②ニューロパシー、頭痛といった副作用については、国内の臨床試験においても十分に観察し、このような副作用が発現した場合には本剤との因果関係について考察の上、報告すること。

³3) ④本剤を小児に投与した際に見られる膵炎については、その成因あるいは誘因は十分に解明されていない。今後それらについて解明するよう努力すること。

⁴3) ⑤血友病患者において見られる特徴的な副作用の有無について十分に検討すること。特に出血性素因に関する検査については、何例かの血友病患者の症例について、本剤の服用前後の変動の有無を経時的に検討すること。極めて近い将来、本剤は、突発性出血例が報告されている HIV プロテアーゼ阻害剤と併用される可能性を有している。そのため、併用薬による有害事象を識別するのに必要な情報を予め収集する必要があることをも被験者に十分説明の上、検査を実施すること。

⁵3) ⑥腎機能が低下している患者、あるいは肝機能が低下している患者における本剤の適正投与と有害事象発生時の対処法についても、必ずしも十分に検討しているとは言えない。今後、慎重に検討を加えること。

⁶4) 本剤が針刺し事故等における HIV 感染の防止、あるいは、HIV 感染者の発症防止に効果のある薬剤か否かも今後検討が必要な分野と考えられ、この点についても検討を加えること。

害があるジドブジンとの関連性を疑っているものもあり、本剤との関連性は明確にできなかった。現行の添付文書では、「重大な副作用」の「重大な血液障害」の項の事象について使用成績調査結果を基に頻度情報を更新し、また、「定期的に検査を行うなど、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行う」旨を注意喚起していることから、新たな注意喚起は必要ないと考える。

(2) ニューロパシー、頭痛の発現状況

ニューロパシー：海外臨床試験において 972 例中 116 例にニューロパシーの副作用が認められていることから、症状の経過、本剤との因果関係について評価された。本調査のニューロパシーの副作用発現は 26 例 27 件（末梢性ニューロパシー 25 件、ニューロパシー、多発ニューロパシー各 1 件）であった。末梢神経障害関連の事象と考えられる感覚鈍麻は 56 例 57 件であった。使用上の注意から予測できない副作用は 3 例 3 件（感覚鈍麻 2 件、多発ニューロパシー 1 件）であった。重篤な副作用は、9 例 10 件（末梢性ニューロパシー 5 件、多発ニューロパシー 1 件、感覚鈍麻 4 件）であり、これらの転帰は、2 例 2 件（末梢性ニューロパシー、感覚鈍麻各 1 件）は軽快したが、それ以外の 7 例 8 件（末梢性ニューロパシー 4 件、感覚鈍麻 3 件）は未回復であり、1 例（多発ニューロパシー）は死亡であった。この死亡症例は多剤併用例であり、特定の薬剤との因果関係を判断することが困難であった。使用成績調査結果を基に、現行の添付文書の「重大な副作用」の「精神神経系」の項の事象について頻度情報を更新したこと、また、「定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなどの適切な処置を行う」旨を注意喚起していることから、新たに注意喚起する必要はないと考える。

頭痛：国内外の臨床試験で認められ、発現メカニズムが不明であることから、本剤との因果関係について検討された。頭痛の副作用発現は 21 例 21 件で、うち 4 例は追跡調査ができず転帰は未回復であったが、その他の症例は軽快していた。いずれの症例も非重篤であり、特別な問題はないと考えられ、現時点で頭痛に対する新たな対策等の必要性はないものと考えられた。

(3) 膵炎の発現状況

膵炎関連の副作用は 9 例 12 件（膵炎 7 件、急性膵炎 4 件、再発性膵炎 1 件、重複有り）に認められた。海外臨床試験において成人で本剤投与後に 0.5 %未満の発現頻度で認められたのに対して、本薬単独投与の小児で 14%に発現が認められたため、小児における膵炎の発現が懸念されたが、本調査において小児での発現例はなかった。膵炎関連事象として 230 例 263 件（血中アミラーゼ増加 23 件、高アミラーゼ血症 5 件、血中トリグリセリド増加 130 件、高トリグリセリド血症 93 件等）であった。このうち重篤な副作用は、10 例 13 件（急性膵炎、膵炎各 4 件、血中トリグリセリド増加 2 件、高アミラーゼ血症、高トリグリセリド血症、再発性膵炎各 1 件）であった。これらの転帰は、3 例 3 件（急性膵炎、血中トリグリセリド増加及び高アミラーゼ血症）は未回復であったが、それ以外の事象は回復又は軽快であった。

膝炎については既に「警告」の項等において注意喚起していることから、現時点で膝炎に対する新たな対策等の必要性はないものと考えられた。

(4) 血友病患者における特徴的な副作用発現状況

安全性解析対象症例 3,211 例のうち、血友病を合併していた症例 529 例で、副作用は 237 例 711 件（肝機能異常 49 件、下痢 36 件、悪心 29 件、高脂血症 28 件、貧血 22 件、白血球数減少 19 件、肝障害 18 件、後天性リポジストロフィー、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 17 件、高尿酸血症 16 件等）であった。血友病患者にのみ発現した主な副作用は、出血性素因 11 件、胃腸出血、出血性関節症各 4 件、肝性脳症、口内乾燥、皮下出血、骨粗鬆症、胸部不快感、膝酵素増加各 2 件であり、出血事象は 28 例 34 件（出血性素因 11 件、胃腸出血、出血性関節症各 4 件、脳出血 3 件、皮下出血 2 件、小脳出血、結膜出血、網膜出血、出血性ショック、出血、出血性十二指腸潰瘍、斑状出血、筋肉内出血、血腫、硬膜下血腫各 1 件）であった。このうち重篤な副作用は 12 例 17 件（胃腸出血 4 件、脳出血 3 件、出血性素因、皮下出血各 2 件、筋肉内出血、出血性ショック、出血性関節症、出血性十二指腸潰瘍、小脳出血、硬膜下血腫各 1 件）であった。これらの転帰は脳出血、出血性素因各 1 例が未回復であり、それ以外の 11 例 15 件は回復又は軽快であった。臨床試験で検討されていなかった血友病患者における出血関連事象について検討した結果、現時点で「使用上の注意」を改訂する必要はないものと考えた。

(5) 他の抗 HIV 薬及び腎尿細管分泌阻害薬との相互作用

本剤と他の抗 HIV 薬または腎尿細管分泌阻害薬と併用された症例について、本剤及び併用薬の投与状況、異常所見の有無、臨床検査値の変動の有無等について調査した結果、他の抗 HIV 薬との相互作用として副作用が報告された症例はなかった。代表的な腎尿細管分泌阻害薬であるプロベネシドとの併用例は 9 例収集され、そのうち調査担当医師によりプロベネシドとの相互作用として副作用が報告された症例はなかった。副作用は 9 例 17 件に発現しており、主な副作用は高脂血症 4 件、下痢 3 件であった。重篤な副作用は 1 例 2 件（進行性多巣性白質脳症、肝障害）であった。転帰は 3 例 4 件（高脂血症 2 件、進行性多巣性白質脳症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 件）が未回復であり、1 例 1 件（高脂血症）が不明であった。それ以外の 7 例 12 件は回復又は軽快していた。

腎尿細管分泌阻害薬の相互作用については、併用例が少なく、検討することが困難であった。

(6) 本剤が針刺し事故時等における HIV 感染の防止に使用された場合、効果のある薬剤か否かを検討する

針刺し事故時等における HIV 感染の防止に使用された症例 10 例（予防投与 6 例、針刺し事故による予防投与 3 例、HIV 陽性患者による咬傷に対する予防投与 1 例）のうち副作用は 4 例 7 件（悪心 2 件、下痢、上腹部痛、全身性皮疹、嘔吐、膀胱炎各 1 件）であった。これらは全て回復又は軽快した。重篤な副作用は 3 例 5 件（上腹部痛、悪心、嘔吐、膀胱炎、全身性皮疹各 1 件）であった。また、ウイルス量を測定した 4 例の測定値は検出限界

以下であった。なお、HIV 感染症として報告された症例はなかった。申請者は、針刺し事故時等における本剤の HIV 感染症防止効果については、症例収集が少なく困難であった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、重点調査項目について、現時点で特段の対応は必要ないと判断したが、以上の重点調査項目に関して、関連学会での報告、集積状況に留意し、今後新たな知見が得られれば速やかに臨床現場に提供していく必要があると考える。

3. 特定使用成績調査（妊婦に対する調査）の概要

妊産婦については、妊娠から出産までの経過について、また出生児については、可能な限り 1 年間の追跡調査が行われた。使用成績調査及び自発報告より収集された 58 例のうち、再審査期間満了日までに調査票が収集された症例は、妊産婦 49 例、出生児 46 例（二卵性双生児 1 組を含む）で、全例が安全性解析対象症例とされた。

3-1 妊産婦の安全性

妊産婦の安全解析性対象症例 49 例のうち 14 例 25 件に副作用が認められた。妊産婦の副作用発現率は 28.6 %（14/49 例）であり、副作用の内訳は、貧血 6 件、下痢、血中トリグリセリド増加各 3 件、高脂血症 2 件等であった。副作用の転帰は 4 例 4 件（血中トリグリセリド増加 2 件、高トリグリセリド血症、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 1 件）は追跡調査ができず、転帰は未回復のまま確認できていない。それ以外の事象は、回復又は軽快であった。また、本調査において、妊娠経過中及び出産時に発現した重篤な有害事象は 2 例 2 件（自然流産、前期破水）であった。2 例 2 件とも調査担当医師は非重篤と判断したが、申請者は重篤と判断した。自然流産については、調査担当医師は本剤との関連性は否定できないとし、前期破水については、調査担当医師は本剤との関連性を否定している（自然流産症例については、「2-3 特別な背景を有する患者」の妊産婦の項参照）。なお、使用成績調査で認められた「子宮内胎児死亡」については、当該症例が調査拒否により追跡調査が不可能であった。

3-2 出産状況及び出生児への影響

妊産婦の安全解析性対象症例 49 例の出産状況は、自然流産 1 例、自然分娩（出産時期が不明）2 例を除く 46 症例が妊娠 33 週以降に帝王切開による出産であった。出産した妊産婦 48 例の出生児 49 例（二卵性双生児 1 組を含む）のうち、先天異常が認められた症例は 7 例、1 例がその他（低出生体重児、早産児）であった。

出生児への影響は、出生後 1 年間の追跡調査によって検討したところ、追跡調査が可能であった出生児 46 症例（二卵性双生児 1 組を含む）のうち、先天異常が 7 例 9 件（合指症、先天性水腎症各 2 件、副耳、口唇裂、口唇口蓋裂、動脈管開存症、幽門狭窄各 1 件）であった。本剤との関連性について、口唇口蓋裂が不明である以外は調査担当医師により否定されている。また、母親に投与された本剤との関連性が否定されていない副作用として 7

例 13 件が報告され、副作用発現率は 15.2 % (7/46 例) であった。その内訳は、貧血 4 件、低カルシウム血症及び新生児嘔吐各 2 件、低血糖症、てんかん、新生児一過性頻呼吸、骨癒合症、口唇口蓋裂各 1 件であった。このうち、重篤な副作用は 5 例 7 件 (貧血、新生児低血糖症、てんかん、新生児一過性頻呼吸、骨癒合症、新生児嘔吐、口唇口蓋裂各 1 件) であり、これらの転帰は、貧血及び骨癒合症は未回復であったが、それ以外の事象は回復又は改善の傾向にあった。

3-3 出生児の経過

出生児の追跡調査ができた 46 例のうち、生後 1 年間以上経過観察ができた症例は 31 例、出生後の経過観察期間が 1 年未満の症例が 15 例であった (最長観察期間 : 932 日)。いずれの症例も観察期間中の検査実施時点においてウイルス量の値は検出限界以下、また CDC 分類は P-0 であり HIV 感染症を疑われた症例はなかった。以上、出生児の経過において、知り得た情報の限りでは母子感染が疑われる症例はなかった。

以上より、申請者は、現行の添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に、「本剤はヒト胎盤を通過し、出生児の血清中ラミブジン濃度は分娩時の母親の血清中および臍帯血中の濃度と同じであることが報告されている」と記載し、「治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」として安全性上の懸念とともに注意喚起していることから、妊産婦における本剤の安全性について新たな注意喚起は必要ないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の妊産婦への投与に関して、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

4. 海外における製造販売後臨床試験の概要

平成 15 年 9 月 29 日に承認されたエピビル錠 300 の指導事項⁷として付せられた、承認時に海外で実施中であった小児を対象とした 8mg/kg 1 日 1 回投与と 4mg/kg 1 日 2 回投与の薬物動態比較試験は、平成 17 年 3 月に試験報告書として機構に提出された。概要を以下に示す。

海外で実施された、小児 (2 歳以上 13 歳未満) 19 例を対象としたラミブジン 8mg/kg 1 日 1 回投与と 4mg/kg 1 日 2 回投与の薬物動態比較試験の結果、8mg/kg 1 日 1 回投与において、より高い AUC₀₋₂₄ (血漿中濃度-時間曲線下面積) 値および約 2 倍の C_{max} (最高血漿中濃度) を示し、いずれも統計学的に有意であった。AUC₀₋₂₄ 値の幾何平均値比においても有意に 1.0 を超えており、8mg/kg 1 日 1 回投与と 4mg/kg 1 日 2 回投与では生物学的に同等と判断されなかった。

また、本試験において、8mg/kg 1 日 1 回投与と 4mg/kg 1 日 2 回投与ともに重篤な有害事象の発現および有害事象による投与中止例は認められなかった。

⁷現在、海外において実施中の小児を対象とした 8mg/kg 1 日 1 回投与と 4mg/kg 1 日 2 回投与の薬物動態比較試験については、結果がまとまり次第、報告すること。

5. 副作用及び感染症

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された重篤な副作用は、使用成績調査 306 例 477 件、特定使用成績調査 5 例 7 件、自発報告 92 例 138 件の計 403 例 622 件で、このうち転帰死亡は 34 例 44 件であった。重篤かつ使用上の注意から予測できない副作用としては、209 例 264 件が収集された。主な副作用（3 件以上）は腎機能障害 10 件、肝障害 9 件、糖尿病 8 件、肝不全、肝機能異常、B 型肝炎及びサイトメガロウイルス性脈絡網膜炎各 7 件であり、転帰死亡症例 34 例 44 件のうち、既知の副作用 6 例 6 件（乳酸アシドーシス 2 件、肺炎、汎血球減少症、急性心不全、心不全各 1 件）であり、未知の副作用 29 例 38 件（肝不全 5 例、死亡 3 例、肝の悪性新生物、肝癌破裂、劇症肝炎各 2 例、心筋虚血、「心肺停止、迷走神経障害、多発ニューロパシー」、「肝障害、腎障害、乳酸アシドーシス」、B 型肝炎、転移性肝癌、心筋梗塞、肺水腫、肝障害、「肝障害、肝不全」、リンパ腫、自殺既遂、肝扁平上皮癌第 4 期、「播種性結核、多臓器不全」、急性心筋梗塞、「肝硬変、腹水」各 1 例）であった。死亡症例のうち、報告医が本剤との因果関係を否定出来ないと判断した症例の概要については、以下の通りである。

汎血球減少症 1 症例は 50 歳代の男性で、本剤、サニルブジン及びロピナビル・リトナビルの投与開始後、定期検査にて血小板数が 7.8 万/ μl に減少し、白血球数も減少し、敗血症を合併した。その後、白血球数は回復するも、血小板数は増加せず、頻回の輸血を要し、消化管出血を起こし死亡した。報告医は他剤（サニルブジン、エファビレンツ、ロピナビル・リトナビル、アジスロマイシン水和物）との因果関係及び原疾患（HIV 感染症）の関連性も否定できないと評価している。

乳酸アシドーシス 2 症例は、①40 歳代の男性で本剤、サニルブジン及びネルフィナビルメシル酸塩の服用開始後、前胸部痛が出現し、心電図及び心エコー検査を施行するも狭心症の確定診断は得られなかった。しびれ及び前胸部痛はラミブジン、ジドブジン及びサニルブジンによる乳酸アシドーシスによるものと考えられた。前胸部痛はニトロール舌下にて軽減した。その後、しびれは悪化傾向で死亡した症例である。剖検は未実施。具体的な死因は不明である。突然死という状況を鑑み、心不全と推定された。報告医は手足のしびれ、前胸部痛が出現し、乳酸値が高かったことから乳酸アシドーシスと診断した。本剤及びジドブジンとの関連性は否定できないが、サニルブジンとの関連性は否定できないと評価している。②40 歳代の男性で、本剤、サニルブジン及びネルフィナビルメシル酸塩の投与開始後、食道静脈瘤硬化療法を 2 回実施し、少量の消化管出血が発現したため、人血液凝固第 VIII 因子等にて治療を実施した。その 2 日後、急激に意識障害の悪化及び呼吸状態の悪化が出現し、検査にて乳酸アシドーシスが判明した。人工呼吸器管理を開始し輸液、輸血及び補充療法等による血圧管理を行うも反応なく、死亡した症例である。剖検を実施するも、詳細は不明である。報告医は薬剤の関連性について、サニルブジンは確実、本剤及びネルフィナビルメシル酸塩は否定できないとしている。また HIV 感染症、肝硬変、肝癌、

食道静脈瘤も否定できないと評価している。

肝不全 5 症例のうち 2 例は、①50 歳代の男性で、膜性増殖性糸球体腎炎を合併する B 型慢性肝炎に対し、本剤 150mg/日を隔日で投与開始約 4 カ月後に HBV-DNA ポリメラーゼが低下したため本剤の投与は中止された。本剤投与中止約 2 カ月後に全身倦怠感、トランスアミラーゼ上昇、HBV-DNA ポリメラーゼ高値となり、その約 1 カ月後には肝萎縮が確認され入院となった。同時に腹水貯留、尿量 100mL/日以下となり、血漿交換を数回実施したが、入院から約 1 カ月後に死亡した。本剤中止後に緩徐に肝不全となり（亜急性型劇症肝炎）、死亡した症例である。本剤は投与中死後に慢性 B 型肝炎の劇症化を含む急性増悪がしばしば報告され、慎重な経過観察が求められるが、本症例では投与中死後に転院となったため経過観察ができなかった。②60 歳代の女性で、非ホジキンリンパ腫に対し CHOP（シクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチン及びプレドニゾロン）療法を実施したところ、HBV-DNA ポリメラーゼ、ALT の上昇が認められたことから、本剤の投与が開始された患者である。本剤投与開始 2 カ月後に HBV-DNA ポリメラーゼは低下し、その後 7 カ月間以上正常値を維持していたことから、本剤の投与を中止したところ、本剤投与中止約 6 カ月後に倦怠感、肝機能の悪化、腹水、黄疸を認め、肺炎から播種性血管内凝固症候群（DIC）を併発して死亡した症例である。ゼフィックスの承認発売前に同一成分のラミブジンを含む本剤が B 型肝炎に使用された症例であった。B 型肝炎患者に対しての本剤による治療は、中止した場合、致死的経過をとる危険性がある。中止する場合には慎重な判断を要すると思われた。

自殺既遂 1 症例は、年齢不明の男性で、肝障害、双極 1 型障害を合併する HIV 感染症に対し、本剤及びその他 2 種類の抗 HIV 薬を投与開始 2 年後に当該薬剤の過量内服が複数回みられたため抗 HIV 薬の投与を中止した。投与中止から 3 カ月以上経過したのち、飛び降り自殺した症例である。抗 HIV 薬の投与中止から自殺までに 3 カ月以上経過していること、自殺するまでの詳細が不明であること、合併症である躁うつ病との関連性も考えられることから、本剤が関連した可能性は低いと考えられた。

また、使用上の注意から予測できない副作用は 458 例 681 件であり、そのうち収集体数が多いものは、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加 46 件、糖尿病 22 件、高ビリルビン血症 20 件、味覚異常、血中乳酸脱水素酵素増加各 19 件、腎機能障害、高血圧各 17 件、血中ビリルビン増加 13 件、帯状疱疹、出血性素因各 11 件、女性化乳房、血中アルカリホスファターゼ増加、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎各 10 件などであった。これらの事象について、本剤との関連性が明確である症例は十分に収集されていないこと、また現行の添付文書において読み込める事象が既に注意喚起されていることから、現時点では使用上の注意の改訂等は必要ないと説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

再審査期間満了後から平成 23 年 4 月 30 日時点までにおいて、機構に報告された重篤な

副作用は 72 件（免疫再構築症候群 6 件、貧血 4 件、骨髄機能不全、肝障害、帯状疱疹、脳出血、痙攣各 2 件等）であり、未知の副作用は 67 件（高血圧 5 件、骨髄不全、帯状疱疹、脳出血、痙攣各 2 件等）であった。これら未知の副作用のうち収集件数の多い高血圧及び帯状疱疹について検討したところ、高血圧については、合併症の糖尿病や腎不全との関連が考えられるものが 3 件であり、これらは併用薬との関連が考えられた（重複を含む）。また、帯状疱疹については、2 件ともエイズによる免疫能の低下により発現した可能性や併用抗 HIV 薬との関連も考えられる症例であり、本剤との因果関係が明確な症例は十分に集積されておらず、現時点においても使用上の注意の変更は必要ないものとする。また、転帰死亡のうち 5 例については死亡に至った副作用と本剤との関連性は否定できないと考えるが、併用された抗 HIV 薬の可能性も考えられた。1 例については、突然死で原因が不明であり剖検結果もなく情報不足のため評価できなかった。以上より、現時点で新たな対応は不要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、現時点で新たな対応は必要ないと判断した。

なお、再審査期間中及び再審査期間満了後から平成 23 年 4 月 30 日時点までに感染症発現症例の報告はなかった。

6. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間満了後から平成 23 年 4 月 30 日時点までに収集した副作用のうち、相互作用によると思われる症例はなかった。

7. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 23 年 4 月 30 日時点で世界 139 カ国と地域で承認・販売されている。本邦において、再審査期間中に、緊急安全性情報、回収、出荷停止、警告及び禁忌の項の新設等安全性に関係した重大な措置は取られなかった。海外においても、回収、販売中止等適正使用等の確保措置は行われなかったが、以下の国外における措置報告 3 件、①米国・欧州 1 件（平成 15 年 8 月 14 日）、②カナダ 1 件（平成 15 年 10 月 24 日）及び③米国・欧州 1 件（平成 15 年 10 月 24 日）が厚生労働省又は機構に報告された。①医療従事者に対して、海外臨床試験において、ラミブジン（3TC）+アバカビル（ABC）にエファビレンツ（EFV）もしくはテノホビル（TDF）3 剤併用投与群で初期のウイルス学的応答の欠如が高頻度に認められたことから、抗ウイルス薬の使用経験がない HIV 患者もしくは治療前の患者に対して新たな治療法を考慮する際は当該 3 剤併用療法を行うべきではない旨が注意喚起された。②①の内容に関し、3TC+ABC+TDF の 3 剤併用療法について Health Canada においても注意喚起された。③3TC+ジダノシン（ddI）+TDF の 3 剤併用投与群で初期のウイルス学的応答の欠如が高頻度に認められたことから、抗ウイルス薬の使用経験がない HIV 患者もしくは治療前の患者に対して新たな治療法を考慮する際は当該 3 剤併用療法を行うべきではない旨が注意喚起された。

申請者はこれらの措置報告について、国内における対応の必要性について、上記の 3 剤併用を使用する可能性のある医療機関に対して、その都度情報提供を行ったと説明し、機構はこれを了承した。

なお、再審査期間満了後から平成 23 年 4 月 30 日時点までに機構に報告された措置報告はなかった。

8. 研究報告

再審査期間中に厚生労働省又は機構に報告された研究報告は本剤の安全性に関する研究報告 5 報で、いずれも安全性に関する報告であった（表 2）。これらについて申請者は以下のように説明した。

表 2 研究報告一覧

No	研究報告の概要	文献名
1	HIV 母子感染予防のため出生前からジドブジンおよびラミブジンに曝露した新生児および乳児に発現する持続的なミトコンドリア機能不全	The Lancet 1999;354:1084-1090
2	HIV 患者におけるヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤に関連したリポジストロフィーの発現	AIDS 2000;14(3):25-32
3	抗レトロウイルス療法による免疫学的またはウイルス学的改善によって骨壊死が発現する	CID 2000;31:1488-1492
4	HIV 母子感染予防の目的で、周産期にジドブジンまたはラミブジンに曝露した新生児および乳児は、ミトコンドリア機能障害の発現リスクが高い	AIDS 2003;17(12):1769-1785
5	子宮内で抗レトロウイルス薬に曝露された新生児および乳児に先天異常の発現を認めた	JAMA 2004;291(3):305

HIV 母子感染予防の目的でジドブジン及びラミブジンを投与された妊婦から出生した新生児及び乳児におけるミトコンドリア機能障害発現の可能性を示唆する報告が 2 件あった（No.1 及び 4）。本剤と新生児及び乳児のミトコンドリア機能障害発現リスクとの関連性は明確ではないものの、ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬（以下「NRTI」という。）を HIV 感染患者に投与する際の重要な安全性情報であると考え、平成 16 年 7 月に本剤の添付文書の使用上の注意の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に「ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬（NRTI）を子宮内曝露又は周産期曝露された新生児及び乳児において、ミトコンドリア障害によると考えられる軽微で一過性の血清乳酸値の上昇が報告されている。」を追記し、注意喚起を行った。また、HIV 感染患者において、NRTI によるリポジストロフィーが発現する可能性を示唆する報告が 1 件あった（No.2）。抗 HIV 薬を服用中の患者においてすべての抗 HIV 薬に対し体脂肪再分布/蓄積が報告されていることから、厚生労働省より、本邦で販売されているすべての抗 HIV 薬に対し「重要な基本的注意」の項への追記が指示されたことを受け、平成 17 年 5 月に本剤の添付文書の「重要な基本的注意」及び「その他の副作用」の項に「体脂肪再分布/蓄積」について記載し注意喚起を行った。抗レトロウイルス薬の曝露と新生児及び乳児における先天異常発現との関連性を示唆する報告 1 件（No.5）については、統計学的な比較をするには分母が小さく、信頼性の高い統計学的比較には至っていないこと、曝露を受けた妊娠期などに関する情報が不足していることなどから、その関

連性を結論づけられるものではないと考える。抗レトロウイルス療法による免疫学的又はウイルス学的改善によって骨壊死が発現する旨の報告が1件(No.3)あったが、骨壊死の原因や発生機序は不明であり、様々な交絡因子が存在すること、当該研究報告においても特に本剤の危険性を指摘したものではなかったと考える。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

なお、再審査期間満了後から平成23年4月30日時点までに機構に報告された研究報告はなかった。

9. 承認条件

エピビル錠150mgの承認時において、付された承認条件1)～5)のうち、承認事項2)及び5)については、以下の理由で再審査対象の用法・用量一部変更の承認変更時(平成15年9月29日)に承認取得時に削除され、残りの3事項(承認条件1)～3)として)が継続して付された。

エピビル錠150mg

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際に速やかに報告を行うこと。2) 実施中の臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的(3カ月)に1回程度を目途に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、解析結果を提出すること。3) 今後、再審査期間終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。5) 治療に当たっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われたおり、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。 |
|---|

承認事項2)及び5)について、申請時に中間報告として提出した第Ⅱ相臨床試験については、平成10年2月に総括報告書を審査センターに提出し、同月エイズ医薬品調査会です承された。また同試験の拡大臨床試験については平成10年6月に総括報告書を審査センターに提出し、最終的に平成11年1月にエイズ医薬品調査会での審議の上、既に了承されたことから、平成15年9月の用法・用量一部変更の承認取得時に承認条件から削除された。

エピビル錠150、同300

- | |
|--|
| <ol style="list-style-type: none">1) 実施中の臨床試験、あるいは市販後の使用において、重篤な有害事象が発生した際に速やかに報告を行うこと。2) 今後、再審査期間終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り全投与例を市販後調査の対象とし、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。3) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。 |
|--|

申請者、次のように説明した。

承認事項1)に対して、本剤において、全例の使用成績調査により情報収集するとともに、HRD共同調査等以外の施設に対して新規に本剤の納入を認めた施設があった場合には、医薬情報担当が直接赴き、処方医に対して「HRD共同調査副作用など自発報告連絡票」を

手渡し、安全性情報収集の協力依頼を行った。なお、医師から提供された安全性情報は CRO（医薬品開発業務受託機関）が一元管理し、参加会社関連の抗 HIV 薬剤がある場合は、同社より使用薬剤該当関連会社に提供されるシステムを構築することにより、製造販売誤の使用における副作用等（因果関係不明を含む）の情報の収集に努めた。また入手した個々の情報は、それぞれ薬事法及び薬事法施行規則に基づき、医薬品等副作用・感染症症例報告、安全性定期報告にて報告を行い、再審査の添付資料として提出したと説明した（「2.使用成績調査の概要」～「8.研究報告」の項参照）。承認事項 2) 及び 3) に対して、再審査期間中においては、全例の使用成績調査を実施し、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行った。実施にあたっては、販売開始後においては日本ウエルカム社（現グラクソ・スミスクライン株式会社）単独にて調査を開始したが、平成 9 年 8 月からは企業間で市販後調査の共同実施に合意が得られた共通の調査票を用いた調査が開始された。その後平成 12 年 4 月からは HIV 感染症治療の経験豊富な処方医等の所属する 31 施設の医療機関のみで行う HRD 共同調査が開始され、再審査期間満了まで実施された。なお、得られた情報については安全性定期報告にて定期的に報告を行った。

機構は、以上の申請者の説明、並びに今回実施された調査内容を踏まえ、今回の再審査対象の用法・用量一部変更の承認変更に係る全ての承認条件を満たしたものと判断した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性評価に基づき、カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。